

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

572
No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean THOMAS

Né le 17 juillet 1911, à Fécamp (Seine-Inférieure).

Le Procédé de Ninni
appliqué au Diagnostic de la
Tuberculose Rénale

Président : M. MARION, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean THOMAS

Né le 17 juillet 1911, à Fécamp (Seine-Inférieure).

Le Procédé de Ninni
appliqué au Diagnostic de la
Tuberculose Rénale

Président : M. MARION, Professeur.

PARIS
AMÉDEE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1938

LE DOYEN M. TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		N...
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FISSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie		CHIRAY.
		LOEPER.
Clinique médicale		CARNOT.
		CLERC.
		Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux		GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses		GUILLAIN.
		LEMIERRE.
		CUNEO.
Clinique chirurgicale		GOSSET.
		GRÉGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique ophtalmologique		TERRIEN.
Clinique urologique		MARION.
		COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements		JEANNIN.
		LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique		MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale		RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique		LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale		Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique		Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose		BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		MATHIEU.
Clinique cardiologie		LAUBRY.
Clinique d'Assistance médico-sociale		CROUZON.
		HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIÉTY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
BOULIN Pathologie médicale.	gie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNÈGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.

MM.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT. } Clinique médicale.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER. } Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA GRAND'MERE

A MON PERE

A MA MERE

*A qui je dois tant.
Témoignage de profonde gratitude.*

A MON FRERE

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A CEUX QUE J'AIME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION

Professeur de Clinique Urologique.

Chirurgien de l'Hôpital Necker.

Membre de l'Académie de Médecine.

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*En témoignage de ma vive reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AUVIGNE

Professeur de Clinique Urologique.

Directeur de l'Ecole de Plein Exercice de Médecine
et de Pharmacie de Nantes.

*Qui m'a inspiré le sujet de ce travail,
qui m'a communiqué des observations per-
sonnelles et inédites et qui m'a guidé de
ses précieux conseils.*

En gage de mon respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BALLET

Ancien Professeur agrégé du Val de Grâce.
Professeur de Bactériologie à l'Ecole de Médecine de Nantes

*Qui a mis à ma disposition les documents et statistiques de son laboratoire.
Avec mes remerciements.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CAMILLO NINNI

Professeur de Bactériologie à l'Université de Naples.

*Qui a bien voulu m'adresser des renseignements inédits sur son procédé.
Avec mes remerciements.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE NANTES

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILLEAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON SOURDILLE (in memoriam).

MONSIEUR LE DOCTEUR JOSSU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAHUAUD.

MONSIEUR LE DOCTEUR PASQUEREAU (in memoriam)

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROUX.

MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAGNARY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PICARD.

MONSIEUR LE DOCTEUR LE MEIGNEN (in memoriam).

ET A MESSIEURS LES DOCTEURS MOUTIER, LANDAIS,
ROBERT BUREAU, PICHAT, PERRIN.

A MONSIEUR LEGRAS

Docteur ès-lettres.

Agrégé de l'Université.

Ancien Directeur de l'Institut d'Enseignement Supérieur
des Lettres de Nantes.

A qui je dois mon initiation à la vie intellectuelle.

Avec toute ma reconnaissance.

AU DOCTEUR PIERRE RIOU

*En témoignage d'une vieille et sincère
amitié.*

INTRODUCTION

Il est classique d'admettre que, dans l'état actuel de nos connaissances, le seul traitement radical de la tuberculose rénale ouverte reste la néphrectomie; celle-ci, quand elle est possible, donne des résultats définitifs d'autant meilleurs qu'elle aura pu devancer la contamination grave de la vessie, et, chez l'homme, l'atteinte de l'appareil génital.

Tous les efforts doivent donc tendre vers le diagnostic précoce. Pour y parvenir, aux renseignements donnés par la Clinique, viennent automatiquement s'ajouter ceux fournis par le Laboratoire et les explorations endoscopiques ou, au besoin, radiologiques.

Il est devenu presque banal de répéter qu'un tel diagnostic s'établit par étapes.

La première : clinique, n'a qu'une valeur de présomption.

La deuxième : de laboratoire, s'efforce d'établir la nature tuberculeuse des lésions.

La troisième : instrumentale, s'ingénie à préciser leur topographie.

Le médecin averti, qui connaît bien la tuberculose rénale, sa fréquence extrême, son début insidieux, son évolution à tous les âges chez des sujets souvent flo-

rides, tire déjà de l'examen clinique du malade, de l'étude de ses antécédents, et surtout de l'aspect des urines fraîchement émises, des renseignements dont la valeur est considérable.

Mais c'est l'examen cyto-bactériologique des urines totales qui doit apporter la certitude.

a) *Il établit d'abord l'existence d'une pyurie* : Celle-ci, bien différente de la leucocytose urinaire physiologique de CASTAIGNE, est faite de leucocytes abondants, groupés en amas, déformés, détruits; leurs déformations auraient même pour COLOMBINO une valeur médicale certaine : altérés par « gonflement » et par « tassement », ils sont éclatés, polyédriques, anguleux, bourgeonnants.

Les statistiques semblent prouver la valeur de ce signe puisque GAUTIER donnait déjà en 1928, les chiffres suivants :

Sur 127 recherches positives de bacilles de Koch, le signe de COLOMBINO fut trouvé positif 119 fois; alors que sur 2.043 examens ayant décelé la présence d'autres germes, il ne fut rencontré que 118 fois seulement.

A Nantes, nous relevons en 1936 et 1937, sur 288 recherches de bacilles de Koch, 272 constatations du signe de COLOMBINO (Pr. BALLET).

b) *Il s'efforce d'y mettre en évidence le Bacille de Koch.*

C'est la constatation décisive. — Jointe à la pyurie,

elle permet d'affirmer l'existence d'une tuberculose rénale à cette seule condition (s'il s'agit d'un homme) que celui-ci soit indemne de toute bacillose génitale.

Cette recherche du bacille de Koch dans les urines, considérée autrefois comme très difficile, paraît plutôt maintenant pure affaire d'expérience, de patience et d'entraînement.

Tel bactériologiste qui n'hésite pas à faire défiler sous ses yeux la totalité du culot centrifugé obtient neuf fois sur dix un résultat positif.

c) Mais il n'y parvient pas toujours.

L'hésitation est alors permise.

Soit qu'il existe des germes divers : colibacilles, staphylocoques, entérocoques,

Soit qu'aucun germe ne puisse être décelé même après des examens répétés, les cultures aussi restant stériles,

Si les signes cliniques ont mis l'esprit en éveil; si, de plus la pyurie affecte la forme dite de COLMBINO, il est indispensable de pousser plus loin les investigations.

Les pyuries aseptiques vraies sont rares, soit qu'elles constituent une leucocytose mécanique ou chimique, soit qu'elles répondent à une infection dont le germe causal ne s'élimine que par intermittences.

C'est alors que peuvent intervenir, pour caractériser le bacille de Koch d'autres procédés de laboratoire, destinés à mettre le bacille en évidence de façon indirecte.

Pratiquement, ces procédés sont, tout au moins en France, réservés aux seuls cas « douteux » et qui restent douteux après l'exploration endoscopique. Car celle-ci, simple ou combinée à la radiographie, intervient précisément pour essayer de lever les doutes : elle y parvient le plus souvent :

la cystoscopie révélant des lésions vésicales caractéristiques,

l'examen des urines divisées établissant la chute fonctionnelle du rein qui suppure,

la pyélographie rétrograde montrant des images cavitaires indiscutables,

Les procédés de caractérisation indirecte du bacille de Koch n'ont donc qu'une valeur diagnostique complémentaire, mais ils présentent cependant un intérêt scientifique certain.

Ce sont :

Les cultures,

Les inoculations au cobaye.

A Nantes, depuis huit ans est pratiquée l'inoculation intraganglionnaire suivant la technique de NINNI et c'est elle que, après une étude rapide des autres procédés, nous nous proposons d'exposer ici.

CHAPITRE PREMIER

LES DIVERS PROCEDES DE MISE EN EVIDENCE DU BACILLE DE KOCH

I. — L'examen microscopique direct.

C'est le procédé le plus ancien en date et qui reste le plus important.

Pour le pratiquer avec toute la rigueur désirable, on doit s'entourer de plusieurs précautions.

Le nombre de bacilles de Koch éliminés étant habituellement minime, et d'autant plus minime que la tuberculose est plus ancienne, il faut hyperconcentrer les urines en mettant le malade en restriction liquide. Il restera au régime sec à partir de l'après-midi précédant l'examen, et alors, complètement à jeun, il urinera, après lavage soigneux du gland ou de la vulve, et directement dans un flacon stérile. Ces précautions, bien observées, doivent suffire et dispenser du cathétérisme.

Dans le cas de division des urines, il faut insister avec GAUTIER sur l'importance de la recherche des bacilles dans le premier jet des urines divisées. On a ainsi beaucoup plus de chances de mettre en évidence des bacilles rares, car le premier jet contient tous les

bacilles que la sonde urétérale a pu prélever en racleant les parois de l'uretère.

L'urine prélevée est centrifugée avec une centrifugeuse puissante. Puis, le culot de centrifugation est coloré à chaud par le ZIEHL-NIELSEN pendant dix minutes en évitant l'ébullition.

On laisse refroidir cinq minutes et on procède à la décoloration prolongée par l'acide azotique au tiers de tout ce qui n'est pas acido-résistant.

Puis, après lavage à l'eau, on réalise par l'alcool absolu une nouvelle décoloration de tout ce qui n'est pas alcoolo-résistant.

Enfin, après nouveau lavage, on recolore au bleu de méthylène.

Par cette technique on élimine le bacille du smegma préputial, ce dernier étant seulement acido-résistant, tandis que le bacille de Koch est à la fois acido et alcoolo-résistant. D'ailleurs, en cas de doute, un cathétérisme rigoureusement aseptique doit supprimer tout bacille du smegma tant préputial que vulvaire.

La lame colorée doit être examinée avec patience et un soin extrême par un bactériologiste expérimenté qui fera porter son examen sur la totalité du culot centrifugé. Un examen d'une demi-heure, voire d'une heure, est parfois nécessaire, mais la gravité de la réponse vaut la peine que donne cette recherche.

Dans le cas de tuberculoses anciennes, la recherche devient très difficile, les bacilles, très rares, étant perdus dans une énorme quantité de pus. Il faut alors

faire disparaître les leucocytes qui masquent les bacilles. Pour celà, on a recours aux méthodes d'« enrichissement » dont la meilleure est celle d'ELLERMANN-ERLANDSEN. Le culot de la première centrifugation est dilué dans une solution de carbonate de soude à 1 p. 400 et mis à l'étuve à 37° pendant 24 heures.

Puis on centrifuge à nouveau pendant 15 minutes.

Le nouveau culot de centrifugation est dilué dans la soude à 1 p. 400 et mis au bain-marie bouillant pendant 5 minutes.

Après refroidissement, on procède à une troisième centrifugation pendant 15 minutes.

C'est le culot alors obtenu qui sera coloré et examiné.

L'amélioration des techniques d'une part, la notion qu'ont les bactériologistes de faire des lames multiples qu'on examine minutieusement et avec beaucoup de patience d'autre part, ont considérablement amélioré les statistiques.

Autrefois on prétendait qu'on ne trouvait qu'exceptionnellement le bacille de Koch dans les urines.

En 1909, DESNOS et MINET ne le rencontraient que 14 fois sur 100.

En 1914, KUSTER, sur 195 tuberculoses rénales avait 101 examens négatifs.

En 1915, AGASSE-LAFOND écrit dans son *Traité sur l'application pratique du laboratoire à la clinique* : « Les statistiques disent que l'examen est négatif quatre fois sur cinq ».

Aujourd'hui les statistiques sont beaucoup plus favorables et la proportion des réussites varie entre 90 et 95 %.

C'est ce dernier chiffre qu'indique à Nantes le professeur BALLET.

On peut dire qu'avec les méthodes modernes, le bacille de Koch sera trouvé d'une façon à peu près constante par celui qui saura à la fois préparer son malade, centrifuger ses urines, bien colorer son culot de centrifugation, et examiner la préparation obtenue avec soin et patience.

Une erreur ne doit pas être possible lorsque l'examen est fait par un bactériologiste compétent.

Pourtant, si l'examen direct des urines fraîches reste capital, il est des cas où, même exécuté consciencieusement et répété, il ne donne pas de résultats positifs. C'est qu'il s'agit ou d'une pyurie à germes divers, mais suspecte, ou d'une pyurie amicrobienne, dite pyurie « aseptique ».

C'est alors qu'il est nécessaire de compléter l'examen direct par des méthodes qui ne doivent être considérées que comme exceptionnelles, mais dont la valeur est grande dans les cas douteux où le diagnostic présomptif a besoin d'être confirmé sûrement.

Ces méthodes, à côté de la réaction de l'antigène dans les urines de DEBRE et PARAF, qui n'est guère utilisée en clinique et qu'il ne faut que citer, sont :

les cultures,

les inoculations au cobaye.

II. — Les cultures.

Les méthodes de culture sont très en faveur, surtout à l'étranger, depuis les travaux de LÖWENSTEIN et de son élève SIMYOSHI, et ceux de SAENZ en France.

Elles consistent à traiter le culot de centrifugation des urines par la soude à 4. p. 100 ou mieux par l'acide sulfurique à 15 %, et après lavage, à ensemer sur milieu à l'œuf et à l'asparagine, milieu de LÖWENSTEIN ou de PETRAGNANI modifié par SAENZ.

Les avantages de ce procédé sont les suivants :

Il permet le diagnostic de tuberculose dans les cas où le nombre des bacilles est inférieur à 10.000 par centimètre cube.

Il décèle le bacille de Koch dans les produits où il se trouve surtout sous forme de granulations qui échappent à l'observation microscopique, tels que liquides pleuraux ou pus.

Il permet une caractérisation immédiate des types de bacilles humains et bovins.

Il effectue presque toujours le diagnostic différentiel entre le bacille de Koch et les bacilles paratuberculeux saprophytes, le premier ne donnant de colonies visibles qu'à partir du neuvième jour au plus tôt, et les autres poussant en quelques jours seulement.

Mais ce procédé présente un inconvénient certain : encore qu'il ne semble pas suffisamment au point et que sa généralisation paraisse difficile, c'est le délai relativement long qu'il demande pour fournir un résultat. Les auteurs qui en France l'ont le plus étudié indiquent un temps variant de neuf à vingt-sept jours (SAENZ et EISENDRATH).

III. — Les inoculations au cobaye.

Pour l'étude ou la mise en évidence du bacille tuberculeux, de très nombreuses voies d'inoculation ont été utilisées, veineuse, oculaire, conjonctivale, intestinale, etc...

La plus employée est la voie sous-cutanée. Elle a été considérée longtemps comme le procédé de choix. Puis on a constaté qu'elle ne fournissait pas autant de certitude qu'on avait supposé, et si actuellement sa vogue est restée grande en Russie et dans les pays scandinaves, il semble qu'en France tous les urologues l'aient abandonnée.

C'est que cette méthode semble infidèle car, dit MARION : « Si une inoculation positive permet d'affirmer la tuberculose rénale, une inoculation négative ne doit pas faire rejeter d'une façon absolue le diagnostic ».

Elle peut tromper car « des contaminations accidentelles de cage peuvent venir fausser l'expérience » (CALMETTE).

En outre, comme l'a montré CALMETTE, en février 1933, il faut tenir compte de « l'infection tuberculeuse spontanée du cobaye et du lapin ».

Enfin, le reproche le plus grave et dont la répercussion pratique est la plus grande, qu'on ait adressé

à l'inoculation sous-cutanée est son extrême lenteur. Au moins six semaines, parfois huit, sont nécessaires pour procéder au sacrifice de l'animal. Pendant ce temps, le diagnostic reste incertain, alors que le pronostic s'aggrave de jour en jour faute d'un traitement appliqué précocement.

Pour obvier à ce gros inconvénient, on a cherché à obtenir des résultats plus rapides en modifiant la technique d'inoculation ou en cherchant des voies nouvelles.

C'est ainsi qu'on a essayé la sensibilisation du cobaye au rayon X.

On a répété les injections tous les jours (CALMETTE et VERLIAC).

On a pratiqué l'inoculation dans la mamelle d'une femelle en lactation.

On a, avant tout, mis en œuvre l'inoculation intrapéritonéale. C'est elle surtout qui donne des lésions qu'on peut confondre avec celles de la tuberculose spontanée du cobaye. Elle est donc à rejeter.

Malgré ces efforts de perfectionnement, le discrédit des procédés d'inoculation est resté si grand qu'ils ont perdu la faveur des urologues.

Il existe pourtant un procédé sensible et rapide, connu depuis neuf ans, employé à Nantes depuis huit ans, le procédé d'inoculation intraganglionnaire de NINNI.

S'il a donné lieu à quelques travaux concernant la tuberculose pulmonaire, et en Italie l'ophtalmologie,

il n'existe à notre connaissance aucune étude de ce procédé appliqué à la tuberculose rénale.

C'est cette méthode que nous allons exposer ici, en général d'abord, et ensuite en ce qui concerne l'urologie.

CHAPITRE SECOND

LE PROCEDE DE NINNI

I. — Historique.

C'est en 1929 qu'à la suite de ses recherches sur la mise en évidence de l'ultravirus tuberculeux dans les cultures jeunes, NINNI de Naples, frappé de ce que la voie lymphatique ait été toujours écartée pour l'inoculation du virus tuberculeux, alors qu'elle est sa voie de dissémination la plus habituelle, employa systématiquement le procédé intraganglionnaire, abandonnant les voies sous-cutanée, péritonéale, veineuse, oculaire, conjonctivale, cérébrale, intestinale, utilisées jusqu'alors.

Il est vrai qu'à la fin de 1908, avaient été pratiqués par VEBER, KNORR et FRIEDERICH, LUTZ, PFANNENS-TIEL, des essais d'inoculation dans les ganglions lymphatiques de l'aine du cobaye. Mais ceux-ci étaient restés vains à cause de la difficulté d'inoculation de ces ganglions très petits, de la lenteur de propagation de l'infection à partir de ces organes lymphatiques peu vasculaires et très éloignés des organes parenchymateux (foie, rate, poumons), et de la présence

de foyers lymphatiques intermédiaires, en particulier le ganglion lombo-aortique.

NINNI choisit des ganglions lymphatiques cervicaux à cause de leur dimension, de la facilité de leur inoculation, et de l'absence de relais lymphatique intermédiaire entre le ganglion et la circulation générale.

Avant de commencer ses expériences NINNI a voulu s'assurer qu'il n'existait pas naturellement de bacilles acido-résistants dans les ganglions latéraux-trachéaux du cobaye, et que la manipulation des ganglions ne pouvait en apporter. Ses recherches, ainsi que celles de DE SANCTIS MONALDI et ZLATOGOROFF, n'ont jamais pu mettre en évidence le moindre bacille acido-résistant, typique ou atypique, dans le système ganglionnaire du cobaye sain.

II. — Technique de l'inoculation.

Chez le cobaye, les ganglions lymphatiques cervicaux sont disposés latéralement à la trachée, à mi-chemin du sternum et du maxillaire, près du faisceau vasculo-nerveux, et sous l'aponévrose. Ils se présentent généralement au nombre de deux, de la grosseur d'un grain de blé, leurs dimensions étant d'environ 3 à 4 mm. de long pour 1,5 à 2 mm. de large.

Pour pratiquer l'inoculation, après désinfection de la région et incision de la peau et du peaucier sur 3 à 4 cm. sur la ligne médiane, on recherche les ganglions latéraux par dissection, et, tout en fixant le pôle supérieur, on injecte le liquide suspect avec une aiguille fine. On injecte 0 cc. 2 à 0 cc. 3 de liquide, mais pratiquement la quantité véritablement injectée n'est que de 0 cc. 1, car le liquide reflue ou rompt les trabécules lymphatiques et s'infiltre dans l'espace péri-capsulaire. Puis le ganglion est enfoui dans la graisse et la plaie refermée par 2 agrafes. La plaie guérit en quatre à six jours sans complications.

III. — Marche de l'infection.

Huit à quinze jours après l'inoculation (le dixième jour semble la date optima), on ouvre la plaie, le ganglion est retrouvé et extirpé, opération très bien supportée par l'animal si l'on prend soin de ligaturer la base du ganglion pour éviter l'hémorragie. Le ganglion est examiné macroscopiquement, et des frottis pratiqués pour la recherche microscopique du bacille de Koch. L'animal est conservé pour être sacrifié de la quatrième à la sixième semaine.

NINNI a constaté les lésions suivantes chez le cobaye, lésions vérifiées histologiquement par TRAMONTANO.

Au point de vue macroscopique, à partir du sixième jour, les ganglions inoculés sont palpables.

Entre le quinzième et le vingtième jour, les ganglions atteignent la grosseur d'un petit pois; ils grossissent ensuite jusqu'à atteindre le volume d'une noisette.

En moins de trente jours, les autres ganglions, rétro-sternaux, trachéo-bronchiques, axillaires, portaux, sont caséifiés, alors que les ganglions lombaires restent indemnes. Dès ce moment, le poumon présente de nombreux tubercules.

Après quarante jours, le poumon est entièrement couvert de tubercules caséeux, le foie et la rate sont bourrés de petits tubercules.

Après quarante jours, le poumon est entièrement couvert de tubercules caséeux, le foie et la rate sont bourrés de petits tubercules.

A cette même période, dans le cas d'inoculation par voie sous-cutanée, on ne trouve que quelques tubercules pulmonaires.

Chez les cobayes inoculés par voie sous-cutanée, la survie est toujours plus longue, alors que les quantités injectées de produits suspects sont dix fois plus grandes.

Au point de vue microscopique, les frottis exécutés huit à quinze jours après l'inoculation renferment des bacilles tuberculeux plus ou moins abondants selon le produit injecté.

Seulement dans le cas de bacille de Koch du type aviaire, on ne décèle plus de bacilles acido-résistants dans le ganglion après le vingtième jour. C'est ce qui expliquerait pourquoi BALTEAU, TOMA et BOERIU, qui avaient pratiqué trente inoculations avec des produits divers, n'ont pu déceler de bacilles à l'examen microscopique dans un cas, alors que les vingt-neuf autres étaient positifs.

Ce qui fait la valeur de la méthode est la rapidité de la tuberculisation de l'organisme.

Il y a dissémination précoce qui crée simultanément de multiples foyers dans les différents organes, et ceci pendant les cinq premiers jours, pendant lesquels le système ganglionnaire n'a pas le temps de s'organiser pour la défense.

L'inoculation intraganglionnaire équivaut à une inoculation intraveineuse, car le virus se répand partout et particulièrement dans le foie, ce qui donne lieu à une diminution de résistance de l'organisme.

D'autre part, à la suite de l'inoculation dans un tissu qui est électif pour le bacille de Koch, « l'infection locale plus intense et plus rapide permet au bacille de se multiplier et verse continuellement des microbes dans la circulation pendant les premiers temps, c'est-à-dire jusqu'à ce que ne se soit pas formée une capsule isolante autour du ganglion » (NINNI).

Ce qui prouve encore la supériorité de la technique, ce sont les lésions précoces du poumon, alors qu'il n'existe pas de relations étroites entre les ganglions cervicaux et les ganglions trachéo-bronchiques. « Ceux-ci ne deviennent tuberculeux qu'en conséquence de l'infection du poumon qui a lieu par suite de la dissémination des microbes partout et de la tuberculisation du foie par voie circulatoire » (NINNI).

L'infection précoce du poumon en trente à quarante jours est la conséquence directe de la tuberculose des ganglions cervicaux, car la rapidité de la dissémination est telle que l'animal n'a pas le temps de réagir avec tout son système ganglionnaire; c'est ainsi qu'on ne trouve jamais d'hypertrophie des gan-

glions lombaires ou mésentériques. Par contre, fréquents sont les infarctus ou les ruptures de la rate, ce qui est en faveur de la diffusion rapide des bacilles.

IV. — Avantages de la méthode.

Ils sont de trois ordres :

I. — Dans l'inoculation intraganglionnaire se produit comme une purification du produit inoculé grâce à la destruction par le tissu glandulaire des microbes ne possédant pas d'affinité lymphatique.

Des expériences faites par NINNI, il résulte que lorsque les produits inoculés n'ont pas été traités par l'acide sulfurique ou contiennent des microbes associés tels que colibacilles, staphylocoques, microcoques, tétragènes, pneumocoques, ces derniers ne sont plus décelables dans le ganglion après huit jours. NINNI a pu inoculer des crachats n'ayant été l'objet d'aucun soin particulier, sans jamais retrouver huit jours après la moindre trace de flore buccale commune.

De même, BALTEANU, TOMA et BOERIU ont insisté sur le fait que des crachats abandonnés à 37° pendant un à deux jours et inoculés dans un ganglion, ne donnent lieu à aucune erreur d'interprétation, seuls les bacilles acido-résistants étant retrouvés par la suite.

NINNI a même pu constater qu'il y avait destruction par phagocytose des microbes qui ne manifestent pas de tropisme pour les organes lymphati-

ques, dans le cas de matières fécales purulentes, toujours très souillées.

Par contre, les mêmes expériences pratiquées par voie sous-cutanée ont toujours provoqué des abcès au point inoculé.

Il est d'ailleurs à remarquer que lorsque on injecte un produit tuberculeux par voie sous-cutanée, il se forme un chancre au point d'inoculation, chancre n'apparaissant jamais dans l'inoculation intraganglionnaire, même après l'inévitable souillure de la peau au moment de l'injection.

II. — A côté de la destruction des microbes associés, on constate la multiplication des microbes à affinité lymphatique, comme le bacille de Koch, et l'exaltation de leur virulence.

C'est ainsi que les résultats obtenus par la méthode de NINNI le sont avec des doses dix à vingt fois inférieures à celles employées par voie sous-cutanée, alors que la quantité de bacilles trouvés dans les frottis est de beaucoup supérieure à celle obtenue par voie sous-cutanée.

De même, cette technique permet de mettre en évidence la nature tuberculeuse de produits très peu virulents qui, par une autre voie, ne donneraient pas lieu à tuberculisation ou ne le feraient que très lentement.

La preuve en est fournie par des cas de lupus traité.

Pour déterminer des lésions tuberculeuses avec des

produits lupiques, il faut inoculer un fragment assez volumineux de tissu malade. On n'obtient alors que des lésions bénignes évoluant avec lenteur et ne se manifestant qu'après plusieurs mois ou même plus d'une année par une simple adénite au voisinage du point d'inoculation.

NINNI inocula l'eau de lavage d'une gaze recouvrant un lupus du nez traité par le nitrate d'argent, à deux cobayes par voie ganglionnaire à la dose de 0 cc. 1, et à un cobaye témoin par voie sous-cutanée à la dose de 2 cc.

Douze jours après, les ganglions des cobayes contenaient des amas de cinq à dix bacilles acido-résistants typiques.

Le premier cobaye fut sacrifié le vingt-sixième jour. Il présentait un engorgement des ganglions cervicaux et trachéo-bronchiques. A la surface de la rate on apercevait trois petits tubercules de la grosseur d'une tête d'épingle. Dans les frottis de rate et de ganglion existaient des bacilles.

Le deuxième cobaye fut sacrifié le quarante-cinquième jour. Le ganglion cervical était de la grosseur d'un petit pois; les ganglions trachéo-bronchiques étaient augmentés de volume. La rate, trois fois plus grosse que normalement, contenait des tubercules, ainsi que le foie, lui aussi hypertrophié.

Par contre, le cobaye témoin, inoculé par voie sous-cutanée, qui n'avait jamais présenté d'adénite locale, avait des organes sains à l'autopsie pratiquée également le quarante-cinquième jour.

On peut donc dire que les ganglions lymphatiques, grâce à leur tissu réticulaire, ont, non seulement un pouvoir marqué de destruction et d'épuration des substances étrangères, mais aussi un pouvoir de multiplication et d'exaltation des virus à affinité lymphatiques. Concurrément aux travaux de NINNI sur les bacilles de Koch, ce fait a été établi par RAVAUT, RABAUD et Didier HESSE pour le bacille de DUCREY, et par DE BLASIO pour le virus de la maladie de NICOLAS et FAVRE, alors que TRAMONTANO pouvait conclure à la nature non tuberculeuse de la maladie de HODGKIN.

Ces résultats permettent de dire, avec NINNI, que « par l'inoculation intraganglionnaire on obtient une véritable culture de bacilles de Koch in vivo ».

III. — Mais l'avantage le plus grand du procédé de NINNI est sa rapidité. En effet, alors que six semaines sont nécessaires pour avoir une réponse par l'inoculation sous-cutanée, la voie intraganglionnaire, malgré des doses dix fois moindres, révèle la tuberculose dans un délai variant de huit à douze jours.

Huit jours suffisent pour les liquides pleuraux et céphalo-rachidiens, douze sont nécessaires pour les pus et crachats. Pour l'urine, la date du dixième jour semble la plus favorable, ainsi qu'on le verra plus loin.

Ainsi tombe le gros reproche formulé à l'encontre des méthodes d'inoculation, leur extrême lenteur, les quarante jours nécessaires à obtenir la réponse étant

perdue pour l'action thérapeutique, ce qui aggrave le pronostic de l'infection.

Avec la méthode de NINNI, le médecin est en possession d'un diagnostic sûr dans un temps minime, huit à douze jours, délai qui est encore inférieur à celui nécessité par les procédés de culture, car, si dans les cas favorables ces derniers peuvent être mis en parallèle avec la méthode d'inoculation intraganglionnaire, dans la majorité des cas, celle-ci conserve un avantage de rapidité qui doit la faire préférer par le clinicien pressé d'obtenir un résultat sûr dans le minimum de temps.

En résumé, le procédé de NINNI, détruisant les microbes associés au profit du seul bacille tuberculeux qu'il multiplie et répand dans tout l'organisme et dont il exalte la virulence, mérite, par sa rapidité plus grande que celle des autres méthodes d'inoculation et au moins égale à celle des cultures, de prendre place parmi les moyens de choix dont dispose le phtisiologue ou le chirurgien pour le diagnostic rapide et sûr de la tuberculose.

CHAPITRE TROISIEME

APPLICATION DU PROCEDE DE NINNI A L'UROLOGIE

I. — Technique.

Dès les premières publications de NINNI, son procédé fut appliqué à Nantes à l'instigation du professeur AUVIGNE, dans le laboratoire du professeur BALLET, pour la mise en évidence du bacille de Koch dans les liquides pleuraux, liquides céphalo-rachidiens, pus, crachats, liquides synoviaux et urines. Ce sont les résultats de ces huit ans de pratique que nous allons exposer, en nous limitant à ceux concernant les urines, sur lesquels nous pensons qu'aucun travail n'a jamais été effectué.

Il semble d'ailleurs que leur intérêt soit rendu d'autant plus grand par la difficulté traditionnelle du diagnostic et par la virulence très faible des bacilles dans certaines tuberculoses rénales.

La technique employée a été, sauf dans quelques cas que nous signalerons, celle de l'inoculation mixte, c'est-à-dire qu'une partie infime, une goutte, du culot de centrifugation était injectée dans l'un des gan-

glions trachéaux du cobaye, alors que le reste du culot était injecté sous la peau de la face interne de la cuisse, ceci dans un but de vérification.

Il faut signaler dès maintenant que l'emploi de cette technique mixte est la cause d'une anomalie par rapport à la marche type de l'infection telle que nous l'avons décrite au chapitre précédent. Avec elle on a constaté lors de l'autopsie du cobaye à la sixième semaine l'hypertrophie des ganglions lombaires et mésentériques, hypertrophie que l'on n'observe jamais avec la méthode intraganglionnaire pure. Elle est la conséquence de l'injection sous-cutanée, non celle de l'injection intraganglionnaire.

Les dix-sept observations que nous allons publier sont toutes inédites et dûes à l'obligeance du professeur AUVIGNE. Nous en possédons trente autres appartenant à divers médecins de la région nantaise, mais nous avons voulu nous limiter à celles de la clinique urologique de Nantes.

Nous avons réparti ces dix-sept observations en quatre groupes :

— le premier est celui où le procédé intraganglionnaire et le procédé sous-cutané étaient l'un et l'autre positifs;

— le deuxième contient les cas où les deux procédés ont été l'un et l'autre négatifs;

— un troisième groupe ne renferme qu'une seule observation, où la méthode de NINNI s'est montrée en défaut;

— enfin, dans un quatrième groupe, seule la méthode de NINNI a donné un résultat positif.

II. — OBSERVATIONS

A) Premier groupe.

CONCORDANCE POSITIVE ENTRE LA METHODE DE NINNI ET LA METHODE D'INOCULATION SOUS-CUTANEE

OBS. I. — M. Val..., 58 ans, industriel.

En 1931, cystite tenace.

Examen des urines fraîches totales :

leucocytes assez nombreux;

pas de germes;

culture stérile.

1 cobaye inoculé le 23 juin 1931 :

10 jours après :

Ninni positif;

gros ganglion cru non caséeux;

le frottis contient du B. K.

6 semaines après :

Inoculation à la peau positive.

La *cystoscopie* montre une ulcération vésicale caractéristique au voisinage de l'orifice urétéral gauche.

La division des urines met en évidence une tuberculose rénale gauche avec présence de B. K.

Depuis, le malade subit un contrôle fréquent : il se maintient en bon état avec des signes locaux sensiblement les mêmes.

OBS. II. — M. Br..., 25 ans, étudiant.

Antécédents : long passé de tuberculose :

pulmonaire,
osseuse,
ganglionnaire.

puis, double épидидymite fistulisée en 1928.

En 1931, le malade présente un peu de cystite.

Examen des urines fraîches totales :

présence de leucocytes,
Colombino positif,
pas de germes,
culture stérile.

1 cobaye inoculé le 24 décembre 1931.

le 6 janvier 1932 :

Ninni positif,
ganglion caséeux avec présence de B. K.

Six semaines après :

inoculation à la peau, positive.

La *division des urines* montre une tuberculose rénale gauche avec présence de B. K. et valeur fonctionnelle conservée.

Le malade, non opéré, est suivi régulièrement. Il se maintient en bon état général.

OBS. III. — M. Chev..., cultivateur.

En 1932, cystite avec hématurie terminale.

Examen des urines fraîches totales :

pus,
Colombino positif,
pas de germes,
culture stérile.

1 cobaye inoculé le 8 février 1932.

Le 26 février :

Ninni positif.

6 semaines après :

inoculation à la peau positive.

La *division des urines* permet de montrer une tuberculose rénale bilatérale.

OBS. IV. — M. Gon...

En 1932, cystite rebelle.

Examen des urines fraîches totales :

nombreux leucocytes,
cocci Gram-positifs,
culture abondante de cocci banaux.
pas de B. K.

1 cobaye inoculé le 8 avril 1932.

8 jours après :

Ninni positif.

6 semaines après :

inoculation à la peau positive.

La *division des urines* révèle une tuberculose rénale droite avec B. K.

Néphrectomie : caverne rénale polaire supérieure.
Guérison.

OBS. V. — M. Le Gr..., boulanger, 28 ans.

En 1932, cystite rebelle avec hématurie terminale.

Examen des urines fraîches totales :

présence de leucocytes,
Colombino négatif,
pas de germes,
culture discrète d'entérocoques.

1 cobaye inoculé le 6 août 1932.

Le 16 août :

Ninni positif.

6 semaines après :

Inoculation à la peau positive.

Division des urines. — Rein droit :

pus sans B. K.

avec 5 gr. 73 d'urée contre 10 gr. 35 à gauche.

Néphrectomie : rein farci de cavernes.

Suites opératoires simples.

Guérison.

OBS. VI. — M. Gr..., 30 ans, fonctionnaire.

En 1932, hématurie totale avec petit syndrome vésical.

Examen des urines fraîches totales :

présence de leucocytes,

Colombino positif,

pas de germes,

culture stérile.

1 cobaye inoculé le 21 octobre 1932.

17 jours après :

Ninni positif.

6 semaines après :

Inoculation à la peau positive.

Division des urines. — Rein gauche :

leucocytes,

pas de germes,

pas de B. K.,

mais grosse déficience fonctionnelle :

urée : 3 gr. 20 contre

14 gr. 85 à droite.

Néphrectomie : grosse caverne polaire supérieure.

OBS. VII. — M. Br..., 35 ans, cultivateur.

Antécédents : épidydimite gauche fistulisée.

En 1932, présente une cystite rebelle.

Les urines sont claires à l'émission.

Dans le culot frais de centrifugation :

quelques leucocytes,

germes banaux,

pas de B. K.

1 cobaye inoculé le 16 décembre 1932.

Le 26 décembre :

Ninni positif.

6 semaines après :

Inoculation à la peau positive.

Division des urines : tuberculose rénale droite avec
B. K.

Néphrectomie.

Guérison.

B) Deuxième groupe.

CONCORDANCE NEGATIVE ENTRE LA METHODE DE NINNI ET LA METHODE D'INOCULATION SOUS-CUTANEE

OBS. I. — M. Au..., 30 ans.

Antécédents : néant.

En 1932, troubles urinaires tenaces : cystite évoluant par crises entrecoupées de répit, mais ne disparaissant jamais totalement.

Examen des urines fraîches totales :

quelques leucocytes,
pas de germes,
nombreux cristaux d'oxalate de calcium,
culture stérile.

Inoculation d'un cobaye, le 7 avril 1932.

Le 17 avril :

Ninni négatif.

Le 18 mai :

inoculation à la peau négative.

Endoscopie :

capacité vésicale 180 gr.
trigone rouge,
aucune lésion caractéristique.

Division des urines :

Rein droit :

leucocytes assez nombreux,
Colombino négatif,
pas de germes,

urée : 10 gr. 24,
chlorures : 10 gr. 20.

Rein gauche :

quelques rares leucocytes,
pas de germes,
urée : 17 gr. 41,
chlorures : 16 gr. 20.

Expectative.

Le malade est suivi depuis. En 1934, les urines sont claires, sans pus.

OBS. II. — M. H..., 35 ans.

En 1932, cystite trainante.

Examen des urines fraîches totales :

nombreux leucocytes,
Colombino positif,
pas de germes,
culture stérile.

Inoculation d'un cobaye le 6 mai 1932.

Le 16 mai :

Ninni négatif.

Le 16 juin :

inoculation sous-cutanée négative.

L'exploration endoscopique n'est pas acceptée par le malade. Celui-ci est suivi régulièrement. Les troubles disparaissent peu à peu.

OBS. III. — Mme Gab..., 41 ans.

Pas d'antécédents.

En 1931, cystite et hématurie terminale.

Examen des urines fraîches totales :

nombreux leucocytes,
pas de germes,
culture stérile.

Division des urines :

Le 6 mai 1931 :

Rein droit :

nombreux leucocytes,
Colombino positif,
pas de bactéries,
pas de B. K.,
urée : 13 gr. 45,
chlorures : 7 gr. 50,
pH : 5,8.

Rein gauche :

leucocytes,
Colombino positif,
pas de germes,
pas de B. K.,
urée : 16 gr. 01,
chlorures : 6 gr. 80,
pH : 5,4.

Revue en juin 1932 : mêmes symptômes.

Endoscopie :

capacité vésicale : 120 gr.
œdème du col,
pas d'ulcérations caractéristiques.

Nouvelle division des urines :

Rein droit :

leucocytes très abondants,
pas de bactéries,
pas de B. K.,
urée : 10 gr. 43,
chlorures : 10 gr. 50.

Rein gauche :

leucocytes très abondantes,
pas de bactéries,
pas de B. K.,
urée : 9 gr. 44,
chlorures : 9 gr. 10.

Les urines de chaque rein sont inoculées chacune à un cobaye.

Cobaye de droite :

Ninni négatif,
peau négative,
le cobaye a gagné 30 gr.

Cobaye de gauche :

Ninni négatif,
peau négative,
le cobaye a gagné 120 gr.

La malade est suivie deux ans. Elle est très rapidement améliorée par des instillations de flavurol.

OBS. IV. — M. B..., 40 ans.

Pas d'antécédents.

En 1933, cystite trainante avec hématuries terminales, rebelle au traitement.

Examen des urines fraîches totales :

leucocytes assez abondants,
Colombino négatif,
quelques hématies,
pas de bactéries,
pas de B. K.

Endoscopie :

capacité vésicale conservée,
vessie vasculaire,
trigone un peu rouge sans lésions caractéristiques.

Division des urines :

Rein droit :

quelques très rares leucocytes,
pas de bactéries,
pas de B. K.,
urée : 14 gr. 9,
chlorures : 15 gr. 60.

Rein gauche :

hématies,
leucocytes,
pas de bactéries,

pas de B. K.,
urée : 9 gr. 72,
chlorures : 13 gr. 40.

Inoculation d'un cobaye avec l'urine du rein gauche :

Ninni négatif,
peau négative.

Malade suivi jusqu'en 1936.

Amélioration progressive.

Guérison.

Obs. V. — M. S..., 35 ans, industriel.

Antécédent : pleurite.

Le 1^{er} novembre 1934, hématurie terminale.

A ce moment, bon état général, deux mictions par nuit,
prostate normale, épidydime normal.

Examen des urines fraîches totales :

leucocytes assez nombreux,
quelques hématies,
pas de bactéries,
pas de B. K.

Examen réno-urétéral négatif.

Rien à la radiographie.

Endoscopie :

capacité vésicale, 180 gr.,
pas de lésions caractéristiques.

Division des urines :

le 28 novembre 1934 :

Rein droit :

leucocytes assez nombreux,
pas de germes,
pas de B. K.
urée : 6 gr. 01.

Rein gauche :

quelques leucocytes,
pas de B. K.
urée : 17 gr. 03.

Le même jour, inoculation à un cobaye :

Ninni négatif,
peau négative.

Le malade est revu le 25 janvier 1935. Il a toujours des urines troubles.

Nouvelle division des urines :

Rein droit :

quelques leucocytes moins nombreux qu'avant.
pas de bactéries,
pas de B. K.,
urée : 13 gr. 10,
chlorures : 10 gr. 50.

Rein gauche :

rare leucocytes,
pas de bactéries,
pas de B. K.,
urée : 16 gr. 71,
chlorures : 12 gr. 45.

Le malade, régulièrement suivi, conserve des leucocytes jusqu'à la fin de 1936.

Actuellement, il ne présente aucun trouble.

Obs. VI. — M. C..., cultivateur, 30 ans.

En 1934, présente depuis 3 semaines une cystite avec urines un peu sanglantes.

Rien à la prostate ni aux vésicules.

Endoscopie :

capacité vésicale, 150 gr.
quelques suffusions et ecchymoses péri-urétérales
gauches.

Division des urines :

Rein droit :

quelques leucocytes,
pas de B. K.
urée : 18 gr. 70,
chlorures : 6 gr. 80.

Rein gauche :

leucocytes plus nombreux qu'à droite,

pas de B. K.,

urée : 18 gr. 70,

chlorures : 6 gr. 80.

Un cobaye est inoculé :

Ninni négatif,

peau négative.

Le malade est suivi régulièrement et ne présente plus aucun trouble.

C) Troisième groupe.

**DISCORDANCE ENTRE LA METHODE DE NINNI
ET LA METHODE D'INOCULATION
SOUS-CUTANEE, AU DETRIMENT
DE LA METHODE DE NINNI**

Obs. I. — M. Le G., Ajusteur.

En 1935, cystite douloureuse, rebelle au traitement.

Examen des urines fraîches totales :

nombreux leucocytes,

Colombino négatif,

pas de bactéries,

pas de B. K.

Inoculation de 2 cobayes le 25 septembre 1935.

Le premier, inoculé dans le ganglion, montre un Ninni négatif.

Le deuxième, inoculé sous la peau, au bout de 6 semaines présente des lésions tuberculeuses.

Endoscopie :

nombreuses lésions vésicales caractéristiques, surtout dans la moitié droite du trigone.

Division des urines :

Rein droit :

nombreux leucocytes,

pas de bactéries,

pas de B. K.,

urée : 20 gr. 51,

chlorures : 5 gr. 33.

Rein gauche :

rare leucocytes,
pas de bactéries,
pas de B. K.,
urée : 17 gr. 47,
chlorures : 15 gr. 31.

Néphrectomie : trois grosses cavernes rénales.

Suites opératoires simples.

Guérison.

D) Quatrième groupe.

DISCORDANCE ENTRE LA METHODE DE NINNI ET LA METHODE D'INOCULATION SOUS-CUTANEE, EN FAVEUR DE LA METHODE DE NINNI

OBS. I. — M. du M..., 23 ans, étudiant.

Antécédents :

pleurésie à 16 ans.

En mai 1930, tuberculose épidydimaire gauche, évoluant vers une fistulisation rapide. Epidydimectomie. Guérison.

Reprise des études après 6 mois de repos. Etat général médiocre sans reprise de poids. A ce moment, aucun symptôme vésical. Contrôle régulier des urines : pas de leucocytes.

pas de B. K.

En mars 1932 :

hématurie totale abondante avec caillots urétéraux durant 2 jours.

Ni poly, ni pollakiurie.

Mauvais état général explicable par l'évolution d'une tuberculose pulmonaire bilatérale.

Examen des urines fraîches totales :

leucocytes peu abondants,

Colombino négatif,

pas de germes,

culture stérile.

Inoculation de 2 cobayes, le 29 avril 1932, l'un dans le ganglion trachéo-bronchique, l'autre sous la peau.

Le 10 mai, le 1^{er} cobaye montre un Ninni positif,
ganglion **caséeux**,
présence de nombreux B. K. dans le frottis.

Le 11 juin, le 2^e cobaye, inoculé à la peau, est sacrifié et ne montre aucune lésion tuberculeuse,
pas de chancre d'inoculation,
pas de ganglions,
foie et rate indemnes.

Division des urines : tuberculose rénale bilatérale.

Evolution très rapide.

Mort en 1933 de méningite tuberculeuse.

OBS. II. — M. Gou..., 25 ans, employé.

Vu pour la 1^{re} fois *en 1929*.

Le malade présente alors une blennorragie ancienne avec poussées successives. A chacune d'elles, réaction épidydimaire bilatérale.

Le fonctionnement intestinal est médiocre : alternatives de diarrhée et de constipation.

Mauvais état général. Amaigrissement.

En 1929, l'examen des urines fraîches totales, montre :
urines troubles,
présence de leucocytes,
Colombino négatif,
bacilles Gram-négatifs,
culture abondante de colibacilles.

En 1931, le malade se présente avec un épidydime gauche dur et bosselé continué par un canal irrégulier.

Il a une grosse prostate inégale, une vésicule gauche infectée.

Il y a 3 mictions par nuit, un peu douloureuses.

Examen des urines en 1931 :

leucocytes abondants,
bacilles Gram-négatifs,

culture abondants et pure de colibacilles,
pas de B. K., malgré recherches successives avec examen patient de la totalité du culot de centrifugation.

En août, inoculation de 2 cobayes, l'un dans le ganglion latéro-trachéal, l'autre sous la peau.

Le 1^{er} cobaye, 10 jours après, a un Ninni positif.

Le 2^e cobaye, 6 semaines après, ne présente aucune lésion tuberculeuse.

L'endoscopie met en évidence :

capacité vésicale conservée,
muqueuse saine.

Division des urines :

Rein droit :

rare leucocytes,
pas de germes,
pas de B. K.,
urée : 12 gr. 26,
chlorures : 8 gr. 20.

Rein gauche :

rare leucocytes,
pas de germes,
pas de B. K.,
urée : 13 gr. 22,
chlorures : 9 gr. 95.

Il s'agit donc d'une tuberculose épydimaire.

Le malade est traité pendant 2 ans par l'antigène méthylique.

Depuis, l'épididymite gauche a évolué vers la fistulisation.

OBS. III. — Mlle Fr.,

Antécédent : pleurite droite il y a 3 ans.

En 1931, longue histoire de pyurie avec fièvre tenace.

Examen des urines fraîches totales (examen direct et homogénéisation d'une partie du culot) :

nombreux leucocytes,
pas de bactéries,
pas de B. K.,
culture stérile,

Inoculation de 2 cobayes, l'un dans le ganglion latéro-trachéal droit, l'autre dans la cuisse droite.

10 jours après, le 1^{er} cobaye a un Ninni positif.

6 semaines après, le 2^e cobaye ne montre aucune lésion tuberculeuse.

Endoscopie :

capacité vasculaire réduite à 150 gr.
trigone rouge et œdémateux.

Division des urines.

Rein droit :

quelques leucocytes,
bacilles Gram-négatifs,
pas de B. K.,
urée : 14 gr. 48.

Rein gauche :

leucocytes plus nombreux qu'à droite,
pas de germes,
pas de B. K.,
urée : 2 gr. 81.

La malade a été perdue de vue.

III. — ANALYSE DES RESULTATS

1°) *Dans les cas du premier groupe*, le procédé de NINNI s'est montré positif, et ensuite, à l'autopsie du cobaye, fut confirmé par les lésions produites par l'inoculation sous-cutanée.

L'examen direct n'avait jamais montré de bacilles de Koch.

Les cultures étaient restées stériles ou n'avaient montré que des cocci banaux (cas IV), ou des entérocoques (cas V).

Le signe de COLOMBINO s'était montré infidèle, tantôt positif, tantôt négatif.

Il s'agissait pourtant bien de tuberculose rénale, puisque celle-ci était confirmée par la cystoscopie qui, ou bien montrait des lésions caractéristiques (cas I, cas II, cas III, cas IV, cas VII), ou bien permettait de constater une grosse déficience rénale d'un côté (cas V, cas VI).

Enfin l'intervention montrait, pièce en main, la présence de cavernes rénales.

2°) *Dans le deuxième groupe d'observations*, les deux procédés sont restés négatifs.

Là encore, pas de B. K. à l'examen direct.

Dans tous les cas de cette série il s'agissait de pyu-

ries « aseptiques ». Les cultures sont toujours restées stériles malgré qu'elles aient été pratiquées après division des urines et à plusieurs reprises différentes (cas III, cas V).

La cystoscopie n'a jamais montré de lésions se rapportant à la tuberculose.

Les malades ont été suivis régulièrement et se sont tous améliorés progressivement. A l'heure actuelle, ils ne présentent plus aucun trouble local et leur état général est florissant.

Comme les cas étudiés ici sont tous des cas anciens, le plus récent datant du début de 1935, on peut dire qu'il s'agissait de pyuries dont l'allure clinique avait pu faire soupçonner l'origine tuberculeuse, mais que des examens répétés et variés ont montré comme étant réellement des pyuries amicrobiennes vraies.

3°) *Il s'agit ici du seul cas* où le procédé de NINNI soit resté négatif, en contradiction avec les résultats de l'autopsie pratiquée à la suite de l'injection sous-cutanée.

Dans ce cas, le diagnostic de tuberculose rénale était évident et ne nécessitait pas l'emploi du procédé biologique.

En effet, l'endoscopie montrait de nombreuses lésions vésicales tuberculeuses caractéristiques, surtout à droite et la division des urines faisait constater, pour ce même côté droit, une chute fonctionnelle du rein pour ce qui est de l'élimination des chlorures.

Si dans ce cas, pourtant favorable, l'inoculation intraganglionnaire est restée négative, il faut attribuer cet échec, croyons-nous, à une erreur de technique, soit au moment de l'injection, soit plus vraisemblablement à l'autopsie, car il arrive que de sérieuses difficultés surgissent pour retrouver le ganglion inoculé quand il est peu développé et perdu dans la graisse parfois abondante.

4°) *Enfin voici trois cas* où seule la méthode de NINNI a pu mettre en évidence la nature tuberculeuse de pyuries, alors que les autres procédés se révélaient inopérants.

Dans le premier cas, des antécédents nombreux de tuberculose ont incité pendant deux ans à un contrôle régulier des urines. Cette longue suite d'examen n'avait jamais permis de montrer de B. K.

Dès l'apparition d'une hématurie, l'examen direct révèle une légère pyurie aseptique, les cultures restant stériles (à noter que le COLOMBINO était négatif).

Le procédé de NINNI permet en onze jours de caractériser de nombreux B. K. dans le frottis du ganglion caséifié.

Par contre l'inoculation sous-cutanée est entièrement négative.

Voici donc un cas où, avec un minimum de circonstances favorables, le procédé a montré sa sensibilité. Celle-ci est confirmée ensuite par la cystoscopie d'une part, et d'autre part par l'évolution très rapidement fatale.

On pourrait objecter qu'avec l'imprégnation tuberculeuse du sujet, il s'agissait de bacillurie, mais l'hématurie et surtout la pyurie nous ramènent à la formule :

pyurie + B. K. = tuberculose rénale.

Le cas III est également probant. Il s'agit là encore d'une pyurie sans B. K. avec cultures stériles.

Seul le procédé de NINNI est positif en dix jours.

La division des urines confirme la bacilliose rénale gauche en montrant une énorme chute fonctionnelle de l'excrétion uréique.

Le cas II est particulier en ce sens qu'il concerne une tuberculose épидydimaire. Mais le procédé de NINNI conserve toute sa valeur.

Ici, c'est une pyurie à colibacilles dont il est question, ceux-ci se manifestant par des cultures abondantes et pures où jamais aucun B. K. n'avait pu être trouvé.

Là encore, c'est le procédé de NINNI qui est seul sensible, l'inoculation sous-cutanée ne donnant rien.

Par contre, la cystoscopie et la division des urines permettent d'affirmer que la tuberculose n'est pas d'origine rénale.

Ceci prouve que, comme nous l'avons dit dans l'introduction, les divers examens, clinique, bactériologique, et instrumental, doivent se compléter.

IV. — LES TROIS GROS AVANTAGES DE LA METHODE : SELECTIVITE, RAPIDITE, SENSIBILITE

De l'étude de ces faits se dégage un certain nombre de remarques.

Tous les cas dans lesquels a été pratiquée la méthode de NINNI étaient des cas difficiles, où jamais le bacille de Koch n'avait été vu à l'examen direct.

C'est à ces cas que doit être réservé le procédé. Celui-ci est donc complémentaire et doit être exceptionnel dans son application, pour laquelle les cas types sont ceux de pyurie « aseptique ».

Mais la pyurie n'était pas toujours amicrobienne. Nous avons vu que les cultures avaient montré une fois des cocci banaux, une autre fois des entérocoques, enfin des colibacilles.

S'il y a des raisons de soupçonner derrière ces germes la présence d'une tuberculose, il faut recourir à l'inoculation intraganglionnaire, *procédé sélectif*, qui aura le plus de chances de déceler le B. K. grâce au pouvoir de destruction du ganglion vis-à-vis des germes qui n'ont pas d'affinité lymphatique, alors qu'il y a exaltation de la virulence de ceux qui possèdent cette dernière qualité. Il se passe dans le procédé intraganglionnaire, ainsi que nous l'avons dit

plus haut, une véritable sélection au profit du bacille de Koch.

Le procédé est rapide. Dans tous les cas où il s'est montré positif, le résultat a été obtenu dans un délai de 8 jours (une fois), 10 jours (5 fois), 11 jours (1 fois), 13 jours (1 fois), 18 jours (1 fois). Il y a donc une proportion de sept résultats précoces pour deux relativement tardifs.

Dans les cas favorables, le ganglion est palpable dès le huitième jour, ce qui permet de guider sur la date à laquelle il faudra pratiquer l'examen.

On peut dire que la date optima de celui-ci est en moyenne le dixième jour, ce qui constitue un avantage énorme sur le procédé sous-cutané qui demande au moins quarante jours, et même sur les procédés de cultures qui demandent de neuf à vingt-sept jours.

Enfin, *le procédé est sensible.* Lorsqu'il est resté négatif, c'est, alors que les autres procédés étaient négatifs eux aussi, parce qu'il ne s'agissait pas de tuberculose rénale.

Le procédé est positif quand les autres le sont aussi, mais alors sa plus grande rapidité doit le faire préférer.

Enfin, il s'est montré positif là où toute autre méthode avait échoué, prouvant ainsi sa plus grande sensibilité.

En définitive, l'inoculation intraganglionnaire de NINNI, en temps que procédé complémentaire, est le procédé de choix par sa *sélectivité*, par sa *plus grande rapidité*, par sa *plus grande sensibilité*.

Ces avantages ne pourront être qu'améliorés si l'on suit les indications les plus récentes de NINNI qui, dans une lettre qu'il a bien voulu nous adresser, insiste sur le dernier perfectionnement qu'il a apporté à sa méthode en opérant la centrifugation sur de grandes quantités d'urine, 200 cc. chez la femme, 300 à 1000 cc. chez l'homme.

CONCLUSIONS

1°) L'étape essentielle du diagnostic de la tuberculose rénale est la constatation dans l'urine du bacille de Koch qui, accompagné de pyurie, impose la notion de tuberculose.

Pour sa mise en évidence c'est encore l'examen microscopique direct qui reste capital. Un bactériologiste expérimenté le trouve plus de neuf fois sur dix, surtout par l'emploi de la méthode d'« enrichissement » d'ELLERMANN et ERLANDSEN.

2°) Dans les cas restants, ceux des pyuries à germes divers et ceux des pyuries dites « aseptiques », il faut soupçonner l'origine tuberculeuse et, si les examens endoscopiques n'ont pas donné la clef du problème, avoir recours à d'autres procédés de mise en évidence du bacille de Koch.

Ceux-ci, seulement complémentaires et réservés aux cas douteux, sont les cultures et les inoculations.

3°) Les cultures se font sur milieu de LÖWENSTEIN. Elles donnent une réponse dans un délai de neuf à vingt-sept jours (SAENZ).

4°) Les inoculations au cobaye par voie sous-cutanée ont perdu la faveur des urologues. Le principal reproche qui leur est adressé est leur lenteur, la réponse demandant un délai de quarante jours au moins.

5°) Depuis 1929, NINNI de Naples pratique l'inoculation intraganglionnaire. Ses travaux ont montré les avantages suivants particuliers à cette méthode :

I. Il y a destruction par le ganglion des microbes ne possédant pas d'affinité lymphatique.

II. Par contre, il y a exaltation de la virulence du bacille de Koch.

III. La tuberculisation du cobaye a lieu dans un temps très court. Huit à douze jours suffisent pour permettre de trouver des bacilles de Koch dans les frottis des ganglions hypertrophiés.

6°) Cette méthode est utilisée à Nantes depuis huit ans pour le diagnostic de la tuberculose rénale.

Les résultats ont permis de constater que la méthode de NINNI a toujours été positive lorsque les autres procédés l'étaient et cela dans un temps très sensiblement plus court. Dix jours suffisent en moyenne.

Dans trois cas elle a été seule positive, alors que les cultures et les inoculations sous-cutanées restaient négatives. La nature tuberculeuse de l'infection a été confirmée par la clinique, l'endoscopie et l'évolution.

7°) Il résulte que la méthode de NINNI est précieuse dans les pyuries à germes divers et dans les pyuries amicrobiennes par sa sélectivité au profit du bacille de Koch, par sa rapidité et par sa sensibilité.

Vu : Le Président de la thèse,

M. MARION.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris.

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUVIGNE et BALLET. — Etude des urines globales dans la tuberculose rénale ouverte chirurgicale. *Gazette Médicale des Hôpitaux de Nantes*. Décembre 1937.
- BALTEANU, TOMA et BOERIU. — La recherche du bacille tuberculeux dans les produits suspects par inoculation intraganglionnaire au cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. III.
- DE BLASIO. — *Soc. de Derm. et Syph. de Paris*. Décembre 1931.
- KNORR et FRIEDRICH. — *Beitr. Klin. Tub.*, 1928.
- LUTZ. — *Zentr. f. Bakt.*, p. 2130.
- MIKULOWSKI. — *Monatschrift für Kinderheilkunde*, 1934, bd. 60.
- NINNI. — Démonstration de l'existence de l'ultravirus tuberculeux par inoculation directe dans les ganglions lymphatiques. *Revue de la Tuberculose*, Mai 1930, tome XI, N° 5.
- Résultats de l'inoculation de produits suspects de tuberculose dans les ganglions lymphatiques. *Ann. Inst. Pasteur*, Octobre 1930, Tome XLV.
- Allure de l'infection tuberculeuse du cobaye inoculé par voie lympho-ganglionnaire avec le bacille tuberculeux aviaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, Tome 107, et 1932, Tome 109.
- L'ultravirus tubercolare e la sua interpretazione. *Pathologica*, Aprile 1933.
- Surinfection par voie lymphoganglionnaire des cobayes préparés avec le bacille tuberculeux aviaire vivant ou mort. *C. R. Soc. Biol.*, N° 24, Sce 24 juin 1933.
- La prova biologica della tubercolosi per inoculazione nelle glandole linfatiche cervicali della cavia

ad i suoi vantaggi. *Rivista di Patologia e Clinica della tubercolosi*, 31 Mai 1933.

— Sur la nécessité de l'inoculation au cobaye pour déceler le B. K. dans certains liquides tuberculeux humains. *Soc. Inter. di microbiol. boll. a sez ital*, Novembre 1936.

NINNI et TRAMONTANO. — Etude histo-pathologique des cobayes infectés avec la tuberculose aviaire inoculée par voie lymphoganglionnaire. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932.

PFANNENSTIEL. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1929, Bd 51.

RAVAUT, RABAUD et Didier HESSE. — *Bull. Soc. franç. de Derm. et Syph.*, 1929, Bd. 114.

SAENZ et EISENDRATH. — La microculture et son importance dans le diagnostic précoce de la tuberculose rénale par ensemencement des urines. *C. R. Soc. Biol.*, t. CIX, avril 1932.

DE SANCTIS MONALDI. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1929.

VEBER. — *Munch. Med. Woch.*, 1908.

ZLATOGOROFF. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1929, t. XLIII.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — <i>Les divers procédés de mise en évidence du bacille de Koch</i>	15
I. L'examen microscopique direct	15
II. Les cultures	19
III. Les inoculations au cobaye	21
CHAPITRE SECOND. — <i>Le procédé de Ninni</i>	24
I. Historique	24
II. Technique de l'inoculation	26
III. Marche de l'infection	27
IV. Avantages de la méthode	31
CHAPITRE TROISIÈME. — <i>Application du procédé de Ninni à l'urologie</i>	36
I. Technique	36
II. Observations	38
A) Premier groupe	38
B) Deuxième groupe	43
C) Troisième groupe	50
D) Quatrième groupe	52
III. Analyse des résultats	56
IV. Les trois gros avantages de la méthode : Sélectivité, rapidité, sensibilité	60
CONCLUSIONS	63
BIBLIOGRAPHIE —	66

